

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



REC'D 07 JUL 2004	
WIPO	PCT

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 103 27 109.0

Anmeldetag: 13. Juni 2003

Anmelder/Inhaber: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT,
51373 Leverkusen/DE

Bezeichnung: Liganden zur Anwendung in stereoselektiven
Synthesen

IPC: C 11 F, B 01 J, C 07 B

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 23. März 2004
Deutsches Patent- und Markenamt

Der Präsident
Im Auftrag

Ebert

Liganden zur Anwendung in stereoselektiven Synthesen

Die vorliegende Erfindung betrifft Biarylbisphosphine und Zwischenprodukte davon.

5 Weiterhin umfasst der Rahmen der Erfindung aus den Biarylbisphosphinen herstellbare Katalysatoren und deren Anwendung in stereoselektiven Synthesen.

10 Enantiomerenangereicherte Biarylbisphosphine, wie insbesondere solche, die sich von substituierten Binaphthylen und Biphenylen ableiten, führen als Liganden von Übergangsmetallkomplex-Katalysatoren oft zu guter bis sehr guter Enantioselektivität (s. z.B. Helv. Chim. Acta 1988, 71, 897 - 929; Acc. Chem. Res. 1990, 23, 345 - 350; Synlett 1994, 501 - 503; Ang. Chem. 2001, 113, 40 - 75).

15 Sterische und elektronische Faktoren, die durch Art und Anordnung von Substituenten am Biarylsystem bzw. innerhalb der Phosphingruppen bestimmt werden, beeinflussen sowohl die Enantioselektivität als auch die Aktivität der aus solchen Liganden hergestellten Katalysatoren.

20 In Einzelfällen werden Rh- und Ru-Katalysatoren dieser Art für enantioselektive C=C-Doppelbindungsisomerisierungen und für enantioselektive Hydrierungen industriell verwendet. Die Zahl derartiger industrieller Prozesse ist bislang beschränkt, weil die Zahl der verfügbaren Liganden, die breit für eine größere Zahl von Substraten mit Erfolg eingesetzt werden können, klein ist. Vielmehr zeigen die umfangreichen Untersuchungen auf diesem Gebiet, dass wegen der prinzipiell vorhandenen Substratspezifität des oft für ein ganz bestimmtes Substrat "maßgeschneiderten" Katalysators schon geringfügige Veränderungen innerhalb der gleichen Substratgruppe die erforderliche Enantiomerenreinheit für ein sehr ähnliches Produkt nicht erreichen lassen.

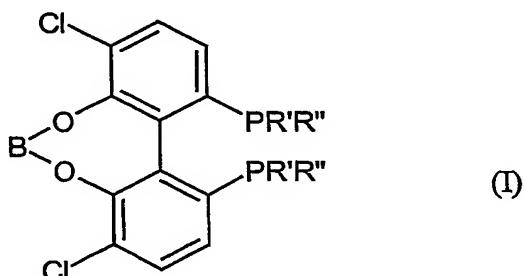
25 30 Aus J. Org. Chem. 2000, 65, 6223 - 6226, WO 01/21625 sind Vertreter einer neuen Gruppe von in 6,6'-Position überbrückten Biphenylbisphosphinen bekannt, die durch

Variation der Länge der Alkylengruppierung innerhalb des Brückenelementes eine Anpassung der Katalysatoren, die aus diesen Liganden hergestellt werden, an bestimmte Substrate (hier: β -Ketoester) ermöglichen, so dass optimierte Enantioselektivitäten erreicht werden. Als Resultat der im J. Org. Chem. publizierten Untersuchung wird eine optimierte Enantioselektivität für einen Katalysator mit einem Liganden mit einer $-(CH_2)_4$ -Gruppierung als Brückenglied ("C4TunaPhos") beschrieben.

10 Unabhängig von den vorgenannten Publikationen wurde ein einzelner Vertreter dieser Ligandengruppe in EP-A 1 095 946 veröffentlicht.

15 Es besteht jedoch weiterhin das Bedürfnis eine Gruppe von Liganden bzw. daraus herstellbaren Katalysatoren bereitzustellen, die sowohl ein allgemein hohes Niveau an Enantioselektivität und Aktivität ermöglichen, als auch eine Anpassung an ein bestimmtes Substrat durch Variation der Substituenten am Ligandensystem in einfacher Weise zulassen.

20 Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind nun Verbindungen der Formel (I),



25 in der B für eine bivalente Gruppierung der Formel $-(CHR^1)_n-(CR^2R^3)_m-(CHR^4)_o$ steht, wobei R^1 , R^2 , R^3 und R^4 jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Alkyl, vorzugsweise für C_1-C_6 -Alkyl stehen, und n , m und o jeweils unabhängig voneinander für null oder eine ganze Zahl von 1 bis 8 stehen, wobei jedoch die Summe aus n , m und o 1 bis 8, vorzugsweise 3 oder 4, beträgt, und in der weiterhin R' und R'' jeweils unabhängig voneinander für Aryl oder Alkyl stehen.

Von der Erfindung sind sowohl die reinen Stereoisomere als auch beliebige Mischungen davon, wie insbesondere racemische Mischungen umfasst. Bevorzugt sind die stereoisomerenangereicherte Verbindungen der Formel (I) die eine 5 Stereoisomerenreinheit von 95 % und mehr, besonders bevorzugt 99 % oder mehr aufweisen. Bei Verbindungen der Formel (I) die in zwei enantiomeren Formen auftreten können, ist dementsprechend ein ee von 90 % oder mehr bevorzugt, besonders bevorzugt ein ee von 98 % oder mehr.

10 Im Rahmen der Erfindung können alle oben stehenden und im Folgenden aufgeführten, allgemeinen oder in Vorzugsbereichen genannten Restedefinitionen, Parameter und Erläuterungen untereinander, also auch zwischen den jeweiligen Bereichen und Vorzugsbereichen in beliebiger Weise kombiniert werden.

15 Enantiomerenangereichert im Sinne der Erfindung bedeutet enantiomerenreine Verbindungen oder Mischungen von Enantiomeren einer Verbindung, in denen ein Enantiomer in einem Enantiomerenüberschuss, im Folgenden auch ee (enantiomeric excess) genannt, im Vergleich zum anderen Enantiomer vorliegt. Bevorzugt beträgt dieser Enantiomerenüberschuss 10 bis 100 % ee, besonders bevorzugt 80 bis 100 % ee und ganz besonders bevorzugt 95 bis 100 % ee.

20 Die Begriffe Stereoisomer bzw. stereoisomerenangereichert werden in Analogie für Verbindungen verwendet bei denen auch Diastereomere auftreten können.

25 Alkyl steht beispielsweise für unverzweigte, verzweigte, cyclische oder acyclische C₁-C₁₂-Alkylreste, die entweder nicht oder zumindest teilweise durch Fluor, Chlor, oder unsubstituiertes oder substituiertes Aryl, oder C₁-C₆-Alkoxy substituiert sein können. Besonders bevorzugt steht Alkyl für verzweigte, cyclische oder acyclische C₁-C₁₂-Alkylreste, die nicht weiter substituiert sind.

5 **Aryl** steht beispielsweise für carbocyclische aromatische Reste mit 6 bis 18 Gerüstkohlenstoffatomen oder heteroaromatische Reste mit 5 bis 18 Gerüstkohlenstoffatomen, in denen keines, ein, zwei oder drei Gerüstkohlenstoffatome pro Cyclus, im gesamten Molekül mindestens jedoch ein Gerüstkohlenstoffatom, durch Heteroatome, ausgewählt aus der Gruppe Stickstoff, Schwefel oder Sauerstoff, substituiert sein können. Weiterhin können die carbocyclischen aromatischen Reste oder heteroaromatische Reste mit bis zu fünf gleichen oder verschiedenen Substituenten pro Cyclus substituiert sein, ausgewählt aus der Gruppe freies oder geschütztes Hydroxy, Iod, Brom, Chlor, Fluor, Cyano, freies oder geschütztes Formyl, C₁-C₁₂-Alkyl wie zum Beispiel Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, n-Butyl, tert.-Butyl, Cyclohexyl, n-Hexyl, n-Octyl oder iso-Octyl, C₆-C₁₂-Aryl, wie zum Beispiel Phenyl, C₁-C₆-Alkoxy, Tri(C₁-C₆-alkyl)siloxyl wie zum Beispiel Trimethylsiloxyl, Triethylsiloxyl und Tri-n-butyilsiloxyl.

10 15 Beispiele für carbocyclische aromatische Reste mit 6 bis 18 Gerüstkohlenstoffatomen sind zum Beispiel Phenyl, Naphtyl, Phenanthrenyl, Anthracenyl oder Fluorenyl, heteroaromatische Reste mit 5 bis 18 Gerüstkohlenstoffatomen in denen keines, ein, zwei oder drei Gerüstkohlenstoffatome pro Cyclus, im gesamten Molekül mindestens jedoch ein Gerüstkohlenstoffatom, durch Heteroatome, ausgewählt aus der Gruppe Stickstoff, Schwefel oder Sauerstoff, substituiert sein können sind beispielsweise Pyridinyl, Oxazolyl, Thiophen-yl, Benzofuranyl, Benzothiophen-yl, Dibenzofuran-yl, Dibenzothiophen-yl, Furanyl, Indolyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl, Thiazolyl, Triazolyl oder Chinolinyl.

20 25 **Geschütztes Formyl** steht im Rahmen der Erfindung für einen Formyl-Rest, der durch Überführung in ein Aminal, Acetal oder ein gemischtes Aminalacetal geschützt ist, wobei die Aminale, Acetale und gemischten Aminalacetale acyclisch oder cyclisch sein können.

30 **Geschütztes Hydroxy** steht im Rahmen der Erfindung für einen Hydroxy-Rest, der durch Überführung in ein Acetal, Carbonat, Carbamat oder Carboxylat geschützt ist.

Beispiele dafür sind die Überführung in ein Tetrahydropyryanyladdukt, in ein Benzyloxycarbonyl-, Allyloxycarbonyl- oder ein Tert.-Butyloxycarbonyl-Derivat.

Im Folgenden werden die Vorzugsbereiche für Verbindungen der Formel (I)

5 definiert.

R¹, R², R³ und R⁴ stehen bevorzugt jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, n-Butyl und n-Pentyl, besonders bevorzugt für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, n-Propyl und iso-Propyl sowie ganz besonders bevorzugt jeweils identisch für Wasserstoff.

R' und R'' stehen bevorzugt jeweils unabhängig voneinander, weiter bevorzugt jeweils identisch für C₃-C₈-Alkyl oder C₅-C₁₀-Aryl, das nicht, einfach oder mehrfach mit Resten substituiert sind, die ausgewählt sind aus der Gruppe
15 Chlor, Fluor, Cyano, Phenyl, C₁-C₆-Alkoxy und C₁-C₆-Alkyl, besonders bevorzugt für Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Phenyl, o-, m-, p-Tolyl, 3,5-dimethylphenyl, 3,5-Di-tert.-butylphenyl, 3,5-Dimethyl-4-Methoxyphenyl, 3,5-Di-tert.-butyl-4-methylphenyl, 4-Trifluormethylphenyl, 4-Fluorphenyl, 2-, 3-Furyl, 2-, 3-Thiophen-yl, 2-N-Methyl-pyrrolyl, N-Methyl-2-indolyl und 2-Thiazolyl.

20 Als besonders bevorzugte Verbindungen der Formel (I) seien genannt:

(R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(1,3-propandioxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-phenyl)phosphin, (R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(1,3-propandioxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-cyclohexyl)phosphin, (R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(1,3-propandioxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-3,5-di-tert.-butyl-4-methoxyphenyl)phosphin, (R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(1,3-propandioxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-3,5-dimethylphenyl)phosphin, (R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(1,3-propandioxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-3,5-dimethyl-4-methoxyphenyl)phosphin, (R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(1,3-propandioxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-4-fluorphenyl)phosphin sowie (R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-

6,6'-(1,3-propandioxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-3,5-di-tert.-butylphenyl)phosphin, die stereoisomeren (R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(1,3-butandioxy)biphenyl-2,2'-diyl]-bis(diphenyl-phosphine], die stereoisomeren (R) und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(1,3-butandioxy)biphenyl-2,2'-diyl]-bis(diphenyl-phosphine) sowie beliebige Mischungen
5 der Enantiomeren.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) können in analoger Weise zu an sich bekannten Verfahren hergestellt werden, die für die Synthese von in 6,6'-Position überbrückten Biphenylbisphosphinen bereits beschrieben worden sind

10

So kann man beispielsweise aus 5,5'-Dichlor-6,6'-dimethoxybiphenyl-2,2'-diyl]bis-phosphin oder analogen Verbindungen durch Etherspaltung die entsprechenden 6,6'-Dihydroxybisphosphine erhalten, die durch Behandlung mit Verbindungen der Formel (II)

15



in der B die in der Legende von Formel (I) angegebene Bedeutung und Vorzugsbereiche besitzt und in der

20

X und X' jeweils unabhängig voneinander für Chlor, Brom oder Jod stehen,

unter an sich bekannten Bedingungen (s. z.B. J. Org. Chem. 2000, 65, 6224) zu den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) umgesetzt werden.

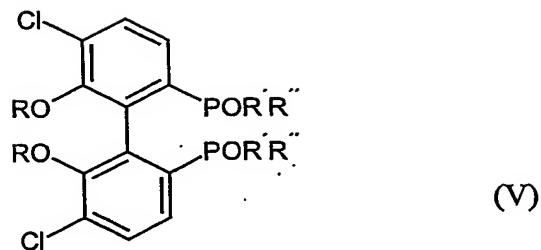
25

Zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I) geht man vorzugsweise so vor, dass

in einem Schritt a)

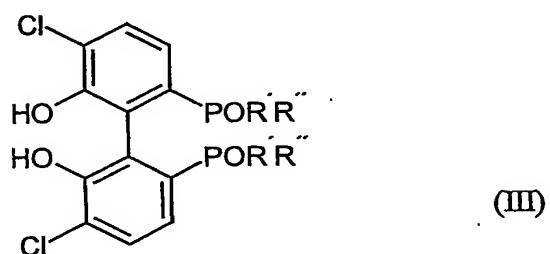
30

Verbindungen der Formel (V)



durch Etherspaltung in Verbindungen der Formel (III) überführt werden,

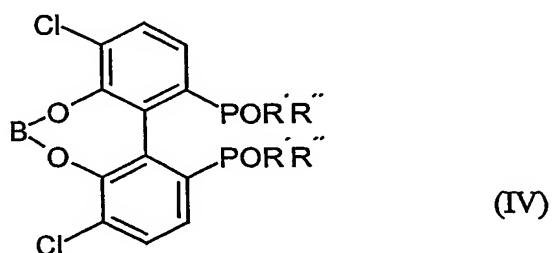
5



in einem Schritt b)

10

die Verbindungen der Formel (III) durch Umsetzung mit Verbindungen der Formel (II) in Gegenwart von Base zu Verbindungen der Formel (IV) umgesetzt werden,

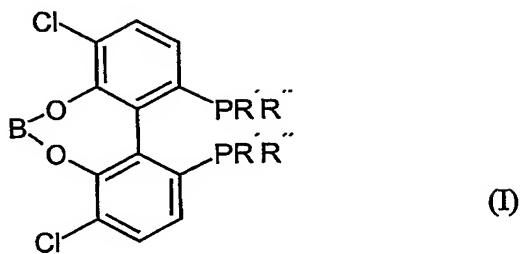


15

und in einem Schritt c)

die Verbindungen der Formel (IV) zu Verbindungen der Formel (I) reduziert werden,

5



wobei B, R' und R'' die gleichen Bedeutungen und Vorzugsbereiche besitzen, die oben unter den Formeln (I) und (II) bereits definiert worden sind.

10

R steht in Formel (V) für C₁-C₆-Alkyl.

Das Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I), das die Schritte a), b) und c) umfasst, ist ebenfalls Gegenstand der Erfindung.

15

Die Verbindungen der Formeln (III) und (IV) sind bislang noch nicht beschrieben worden und als wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I) sowohl in Form ihrer reinen Stereoisomeren als auch in beliebigen Mischungen davon von der Erfindung ebenfalls umfasst.

20

Als Verbindungen der Formel (III) seien genannt:

(R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(di-hydroxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-cyclohexyl)-phosphinoxid, (R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(di-hydroxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-3,5-di-tert.-butyl-4-methoxyphenyl)phosphinoxid, (R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(di-hydroxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-3,5-dimethylphenyl)phosphinoxid, (R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(di-hydroxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-3,5-dimethyl-4-

25

methoxyphenyl)phosphinoxid, (R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(di-hydroxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-4-fluorphenyl)phosphinoxid sowie (R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(di-hydroxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-3,5-di-tert.-butylphenyl)phosphinoxid, die stereoisomeren (R)-[5,5'-Dichlor-6,6'dihydroxy)biphenyl-2,2'-diyl]-bis(diphenylphosphinoxide), die stereoisomeren (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'dihydroxy)biphenyl-2,2'-diyl]-bis(diphenyl-phosphinoxide) sowie beliebige Mischungen der Enantiomeren.

Als Verbindungen der Formel (IV) seien genannt:

(R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(1,3-propandioxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-cyclohexyl)phosphinoxid, (R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(1,3-propandioxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-3,5-di-tert.-butyl-4-methoxyphenyl)phosphinoxid, (R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(1,3-propandioxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-3,5-dimethylphenyl)phosphinoxid, (R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(1,3-propandioxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-3,5-dimethyl-4-methoxyphenyl)phosphinoxid, (R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(1,3-propandioxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-4-fluorphenyl)phosphinoxid sowie (R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(1,3-propandioxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-3,5-di-tert.-butylphenyl)phosphinoxid, die stereoisomeren (R)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(1,3-butandioxy)biphenyl-2,2'-diyl]-bis(diphenyl-phosphinoxide), die stereoisomeren (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(1,3-butandioxy)biphenyl-2,2'-diyl]-bis(diphenyl-phosphinoxide) sowie beliebige Mischungen der Enantiomeren.

Die Etherspaltung gemäß Schritt a) kann beispielsweise in an sich bekannter Weise durch Umsetzung mit BBr_3 und anschließender Behandlung mit Wasser erfolgen.

Die Umsetzung der Verbindungen der Formel (III) mit Verbindungen der Formel (II) gemäß Schritt b) wird bevorzugt im organischen Lösungsmittel in Gegenwart von Basen ausgeführt.

Als Lösungsmittel eignen sich insbesondere Alkohole, wie beispielsweise Methanol, Ethanol, Propanol, Ethylenglykol oder Ethylenglykolmonomethylether und ami-

dische Lösungsmittel wie z.B. N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid oder N-Methylpyrrolidon oder Mischungen der genannten Lösungsmittel.

Als Basen können beispielsweise Alkali- und Erdalkali-Verbindungen wie Oxide, Hydroxide, Carbonate oder Alkoholate verwendet werden, beispielsweise seien genannt: Calciumoxid, Natriumhydroxid, Kaliumcarbonat oder Natriummethanolat. Es ist auch möglich, tertiäre Amine wie z.B. Triethylamin oder Tributylamin als Basen einzusetzen.

10 Das molare Verhältnis zwischen eingesetzter Verbindung der Formel (III) und Verbindung der Formel (II) liegt vorzugsweise zwischen 1:1 und 1:4; i.A. genügt auch für eine vollständige Umsetzung ein geringfügiger Überschuss an Verbindung der Formel (II). Die Base wird vorzugsweise in mindestens äquivalenter Menge zur Verbindung der Formel (III) eingesetzt. Bei der Verwendung von im Lösungsmittel unlöslichen Basen, beispielsweise von Kaliumcarbonat in DMF, ist es zweckmäßig, die vier- bis zehnfache molare Menge zu verwenden und gleichzeitig für eine intensive Durchmischung der Suspension zu sorgen.

20 Die Reaktion gemäß Schritt b) kann auch in einem zweiphasigen System ausgeführt werden, wobei als nicht-wässrige Phase Lösungsmittel eingesetzt werden, in denen das entstehende Produkt der Formel (IV) zumindest überwiegend löslich ist, dafür eignet sich beispielsweise Dichlormethan. Es ist zweckmäßig, bei dieser Variante der Umsetzung Phasentransferkatalysatoren wie z.B. quatäre Ammonium- oder Phosphinsalze und Tetrabutylammoniumsalze zu verwenden. Bevorzugt sind Tetrabutylammoniumsalze.

25 Die Reaktionstemperatur bei der Umsetzung von Verbindungen der Formel (III) zur Herstellung der Verbindungen der Formel (IV) kann beispielsweise im Bereich von etwa 20°C bis 100°C, vorzugsweise im Bereich von 20°C bis 80°C, liegen.

Die Reduktion der Verbindungen der Formel (IV) zu den Verbindungen der Formel (II) gemäß Schritt c) wird vorzugsweise nach an sich bekannten Methoden durchgeführt, beispielsweise durch Umsetzung mit Trichlorsilan in inerten Lösungsmitteln wie Toluol oder Xylol und in Gegenwart von tertiären Aminen wie Tri-n-butylamin bei Rückflusstemperatur, (s. z.B. EP-A 398 132, EP-A 749 973 sowie EP-A 926 152).

10 Die Verbindungen der Formel (I) eignen sich insbesondere als Liganden für die Herstellung von Übergangsmetallkomplexen, die als Katalysatoren für Verfahren zur Herstellung von enantiomerenangereicherten Verbindungen verwendet werden können.

15 Daher sind von Erfindung sowohl Übergangsmetallkomplexe enthaltend Verbindungen der Formel (I) umfasst, als auch Katalysatoren, die die erfindungsgemäßen Übergangsmetallkomplexe enthalten.

Bevorzugte Übergangsmetallkomplexe sind dabei solche, die durch Umsetzung von Verbindungen der Formel (I) in Gegenwart von Übergangsmetallverbindungen erhältlich sind.

20 Bevorzugte Übergangsmetallverbindungen sind Verbindungen von Rhodium, Iridium, Ruthenium, Palladium und Nickel, wobei solche von Rhodium, Iridium und Ruthenium weiter bevorzugt sind.

25 Bevorzugte Übergangsmetallverbindungen sind beispielsweise solche der Formel (VIa)



in der

30

M für Ruthenium, Rhodium, Iridium und

Y¹ für Chlorid, Bromid, Acetat, Nitrat, Methansulfonat, Trifluormethansulfonat
oder Acetylacetonat und

5 oder Übergangsmetallverbindungen der Formel (VIb)



in der

10 M für Ruthenium, Rhodium, Iridium und

Y² für Chlorid, Bromid, Acetat, Methansulfonat, Trifluormethansulfonat, Tetra-
fluoroborat, Hexafluorophosphat Perchlorat, Hexafluoroantimonat, Tetra(bis-
3,5-trifluormethylphenyl)borat oder Tetraphenylborat steht und

15 p für Rhodium und Iridium für 1 und
für Ruthenium für 2 steht,

20 B¹ jeweils für ein C₂-C₁₂-Alken wie beispielsweise Ethylen oder Cycloocten,
oder ein Nitril wie beispielsweise Acetonitril, Benzonitril oder Benzylnitril
steht, oder

B¹₂ zusammen für ein (C₄-C₁₂)-Dien wie beispielsweise Norbornadien oder 1,5-
Cyclooctadien steht

25 oder Übergangsmetallverbindungen der Formel (VIc)

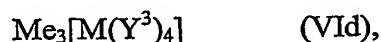


in der

30 M für Ruthenium und

B² für Arylreste wie zum Beispiel Cymol, Mesityl, Phenyl oder Cyclooctadien, Norbornadien oder Methylallyl steht

5 oder Übergangsmetallverbindungen der Formel (VId)



wobei

10 M für Iridium oder Rhodium und

Y³ für Chlorid oder Bromid steht und

15 Me für Lithium, Natrium, Kalium, Ammonium oder organisches Ammonium steht und

oder Übergangsmetallverbindungen der Formel (VIE)



20 wobei

M für Iridium oder Rhodium und

25 B³ für ein (C₄-C₁₂)-Dien wie beispielsweise Norbornadien oder 1,5-Cyclooctadien steht

30 An für ein nicht oder schwach koordinierendes Anion wie zum Beispiel Methansulfonat, Trifluormethansulfonat, Tetrafluoroborat, Hexafluorophosphat Perchlorat, Hexafluoroantimonat, Tetra(bis-3,5-trifluormethyl-phenyl)borat oder Tetraphenylborat steht.

Darüber hinaus sind als Übergangsmetallverbindungen Cyclopentadienyl₂Ru, Rh(acac)(CO)₂, Ir(pyridin)₂(1,5-Cyclooctadien) oder mehrkernige verbrückte Komplexe wie beispielsweise [Rh(1,5-cyclooctadien)Cl]₂ und [Rh(1,5-cyclooctadien)Br]₂, [Rh(Ethen)₂Cl]₂, [Rh(Cycloocten)₂Cl]₂, [Ir(1,5-cyclooctadien)Cl]₂ und 5 [Ir(1,5-cyclooctadien)Br]₂, [Ir(Ethen)₂Cl]₂, und [Ir(Cycloocten)₂Cl]₂ bevorzugt.

Ganz besonders bevorzugt werden als Übergangsmetallmetallverbindungen eingesetzt:

10 [Rh(cod)Cl]₂, [Rh(cod)₂Br], [Rh(cod)₂]ClO₄, [Rh(cod)₂]BF₄, [Rh(cod)₂]PF₆, [Rh(cod)₂]OTf, [Rh(cod)₂]BAr₄ (Ar = 3,5-bistrifluormethylphenyl) [Rh(cod)₂]SbF₆, RuCl₂(cod), [(Cymol)RuCl₂]₂, [(Benzol)RuCl₂]₂, [(Mesityl)RuCl₂]₂, [(Cymol)RuBr₂]₂, [(Cymol)RuI₂]₂, [(Cymol)Ru(BF₄)₂]₂, [(Cymol)Ru(PF₆)₂]₂, [(Cymol)Ru(BAr₄)₂]₂, (Ar = 3,5-bistrifluormethylphenyl), [(Cymol)Ru(SbF₆)₂]₂, [Ir(cod)₂Cl]₂, [Ir(cod)₂]PF₆, [Ir(cod)₂]ClO₄, [Ir(cod)₂]SbF₆, [Ir(cod)₂]BF₄, 15 [Ir(cod)₂]OTf, [Ir(cod)₂]BAr₄ (Ar = 3,5-bistrifluormethylphenyl) RuCl₃, RhCl₃, [Rh(nbd)Cl]₂, [Rh(nbd)₂Br], [Rh(nbd)₂]ClO₄, [Rh(nbd)₂]BF₄, [Rh(nbd)₂]PF₆, [Rh(nbd)₂]OTf, [Rh(nbd)₂]BAr₄ (Ar = 3,5-bistrifluormethylphenyl) [Rh(nbd)₂]SbF₆, RuCl₂(nbd), [Ir(nbd)₂]PF₆, [Ir(nbd)₂]ClO₄, [Ir(nbd)₂]SbF₆, [Ir(nbd)₂]BF₄, 20 [Ir(nbd)₂]OTf, [Ir(nbd)₂]BAr₄ (Ar = 3,5-bistrifluormethylphenyl), Ir(pyridin)₂(nbd), RuCl₃, [Ru(DMSO)₄Cl₂], [Ru(CH₃CN)₄Cl₂], [Ru(PhCN)₄Cl₂], [Ru(cod)Cl₂]_n, [Ru(cod)(Methallyl)₂] und [Ru(acetylacetonat)₃].

Besonders bevorzugte Übergangsmetallkomplexe sind solche der Formeln (VIIa,b,c)

25 [M(I)Hal]₂ (VIIa)
[M(cod)(I)]An (VIIb)
[M(nbd)(I)]An (VIIc)

in denen

30 M für Rhodium oder Iridium steht und

Hal für Chlorid, Bromid oder Iodid und
(I) für eine Verbindung der Formel (I) steht und
An für ein nicht oder schwach koordinierendes Anion wie zum Beispiel Methan-
sulfonat, Trifluormethansulfonat, Tetrafluoroborat, Hexafluoro-phosphat
5 Perchlorat, Hexafluoroantimonat, Tetra(bis-3,5-trifluormethylphenyl)borat
oder Tetraphenylborat steht und

Verbindungen der Formeln (VIIIa,b,c,d,e,f)

10 [Ru(AcO)₂(I)] (VIIIa)
[Ru₂Cl₄(I)₂NEt₃] (VIIIb)
[RuHal(I)(AR)]₂ (VIIIc)
[Ru(I)][An]₂ (VIIId)
[{RuHal(I)}₂(μ-Hal)₃]⁻ [(R'')₂NH₂]⁺ (VIIIf)
15 [RuHal₂(I)(Diamin)] (VIIIIf)

in denen

20 Hal für Chlorid, Bromid oder Iodid und
(I) für eine Verbindung der Formel (I) steht und
An für ein nicht oder schwach koordinierendes Anion wie zum Beispiel
Methansulfonat, Trifluormethansulfonat, Tetrafluoroborat, Hexa-
fluoro-phosphat Perchlorat, Hexafluoroantimonat, Tetra(bis-3,5-
trifluormethylphenyl)borat oder Tetraphenylborat steht und
25 R'' jeweils unabhängig für C₁-C₆-Alkyl steht und
Diamin für chirale 1,2-Diamine steht, die vorzugsweise ausgewählt sind aus
der Gruppe (S,S) und (R,R)-1,2-Diphenyl-ethylen-diamin und (R)-
oder (S)-1,1-Bis(4-methoxyphenyl)-3-methyl-1,2-butandiamin und
AR für einen Arenliganden steht, der vorzugsweise ausgewählt ist aus der
30 Gruppe Benzol, p-Cymol und Mesitylen.

Die Herstellung solcher Komplextypen ist prinzipiell bekannt und beispielsweise analog zu Chemistry Letters, 1851, 1989; J. Organomet. Chem., 1992, 428, 213 (VIIa,b,c); J. Chem. Soc., Chem. Commun., 922, 1985 (VIIIa,b,c,d), EP-A 945 457 (VIIIe) und Pure Appl. Chem., Vol. 71, 8, 1493-1501, 1999 (VIIIf) möglich.

5

Die erfindungsgemäßen Übergangsmetallkomplexe und Katalysatoren eignen sich insbesondere für den Einsatz in einem Verfahren zur übergangsmetallkatalysierten Herstellung von enantiomerenangereicherten Verbindungen und für C=C-Doppelbindungsisomerisierungen, das von der Erfindung ebenfalls umfasst ist.

10

Dabei können sowohl isolierte Übergangsmetallkomplexe wie zum Beispiel solche der Formeln (VIIa-c) und (VIIIa-e) als auch in situ hergestellte Übergangsmetallkomplexe eingesetzt werden, wobei letztere bevorzugt sind.

15

Bevorzugt werden die Übergangsmetallkomplexe und Katalysatoren für asymmetrische Hydrogenierungen eingesetzt. Bevorzugte asymmetrische Hydrogenierungen sind beispielsweise Hydrogenierungen von prochiralen C=C-Bindungen wie zum Beispiel prochirale Enamine, Olefine, Enolether, C=O-Bindungen wie zum Beispiel prochirale Ketone und C=N-Bindungen wie zum Beispiel prochirale Imine. Besonders bevorzugte asymmetrische Hydrogenierungen sind Hydrogenierungen von prochiralen Ketonen wie insbesondere alpha- und beta-Ketoestern wie beispielsweise Chloracetessigsäuremethyl- oder ethylester sowie Acetessigsäuremethyl- oder ethylester.

20

25

Die Menge der eingesetzten Übergangsmetallverbindung oder des eingesetzten Übergangsmetallkomplexes kann dabei beispielsweise 0.001 bis 5 mol-%, bezogen auf das eingesetzte Substrat betragen, bevorzugt sind 0.01 bis 2 mol-%.

30

Auf diese Weise können mit Hilfe der erfindungsgemäßen Katalysatoren Enantioselektivitäten und Aktivitäten erreicht werden, die bislang mit ähnlichen Katalysatoren nicht erzielbar waren.

Beispiele

Beispiel 1

Herstellung von (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-dihydroxybiphenyl-2,2'-diyl]-bis(diphenyl-phosphinoxid)

In eine Lösung von 8 g (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-dimethoxybiphenyl-2,2'-diyl]bis(diphenyl-phosphinoxid) in 160 ml über CaH_2 getrocknetem Methylenchlorid, die in einem Rührgefäß unter Feuchtigkeitsausschluss auf -78°C gekühlt wurde, tropfte man 3,4 ml BBr_3 (= 8,77 g) unter Rühren ein und hielt die Reaktionsmischung 1 Stunde bei dieser Temperatur. Dann ließ man die Temperatur innerhalb von 2 Stunden auf Raumtemperatur ansteigen und rührte bei dieser Temperatur weitere 24 Stunden. Unter Eiskühlung wurden anschließend unter guter Durchmischung innerhalb 1 Stunde insgesamt 50 ml Wasser zugetropft, danach wurde das Methylenchlorid abdestilliert und nach Zugabe von weiteren 110 ml Wasser 6 Stunden unter Rühren bei 80°C gehalten. Nach dem Abkühlen auf RT wurde der entstandene Niederschlag über eine Glasfilterfritte abgesaugt, mit 100 ml Wasser und danach mit 200 ml Methylenchlorid unter intensiver Durchmischung ausgewaschen. Nach dem trocknen des verbleibenden Produktes erhielt man 6,3 g (= 82 % d.Th.) reines (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-dihydroxybiphenyl-2,2'-diyl]bis(diphenyl-phosphinoxid), Fp. 236 - 237°C.

Beispiel 2

Herstellung von (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(1,3-propandioxy)biphenyl-2,2'-diyl]-bis(diphenyl-phosphinoxid)

Zu einer unter Verwendung eines Intensivrührers effektiv durchmischten Lösung bzw. Suspension von 5,0 g (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-dihydroxybiphenyl-2,2'-diyl]bis(diphenyl-phosphinoxid) und von 4,2 g Kaliumcarbonat in 75 ml DMF wurden bei 22°C 1,69 g 1,3-Dibrompropan zugegeben. Danach wurde das Reaktionsgemisch weitere 72 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend filtriert. Aus dem

Filtrat wurde durch Vakuumdestillation das Lösungsmittel entfernt. Das als Nebenprodukt entstandene (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-bis(3-brompropoxy)biphenyl-2,2'-diyl]bis(diphenyl-phosphinoxid) (0,34 g) wurde chromatographisch abgetrennt, (Kieselgel Merck Typ 9385, Eluent: Ethylacetat/Hexan/Methanol, 10:1:1). Das Hauptprodukt erhielt nach dieser Chromatographie noch als Verunreinigung eine geringe Menge des eingesetzten Substrates. Zur Entfernung dieser Verunreinigungen wurde dieses Produkt in 40 ml DMF gelöst, 160 mg Kaliumcarbonat und 0,15 ml Bromessigsäuremethylester hinzugefügt und das Gemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Filtration und Entfernung des Lösungsmittels durch Abdampfen im Vakuum wurde das erhaltene Produkt unter den gleichen Bedingungen wie zuvor angegeben chromatographisch aufgetrennt. Man erhielt 4,0 g reines Produkt der oben angegebenen Formel.

Fp. 135° - 137°C $[a]_D = + 151,3^\circ$ ($c = 1,0, \text{CHCl}_3$).

15 **Beispiel 3**

Herstellung von (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(1,4-butandioxy)biphenyl-2,2'-diyl]bis(diphenyl-phosphinoxid)

Zu einer unter Verwendung eines Intensivührers effektiv durchmischten Lösung bzw. Suspension von 1,0 g (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-dihydroxybiphenyl-2,2'-diyl]bis(diphenyl-phosphinoxid) und von 0,84 g Kaliumcarbonat in 25 ml DMF wurden bei 22°C 0,329 g 1,4-Dibrombutan zugegeben. Danach wurde das Reaktionsgemisch zunächst 12 Stunden bei Raumtemperatur und anschließend weitere 36 Stunden bei 80°C gerührt. Anschließend wurde das erhaltene Produktgemisch filtriert und aus dem Filtrat durch Vakuumdestillation das Lösungsmittel entfernt.

Das so erhaltene Produkt wurde chromatographisch aufgetrennt, (Kieselgel Merck Typ 9385, Eluent: Ethylacetat/Hexan/Methanol, 75:1,5:1,0). Man erhielt 0,67 g reines Produkt der oben der oben angegebenen Formel.

30 Fp. 138° - 140°C $[a]_D = + 15,2^\circ$ ($c = 1,0, \text{CHCl}_3$).

Beispiel 4

Herstellung der Stereoisomeren von (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(1,3-butandioxy)biphenyl-2,2'-diyl]-bis(diphenyl-phosphinoxid)

5 Eine Lösung bzw. Suspension von 250 mg (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-dihydroxybiphenyl-2,2'-diyl]bis(diphenyl-phosphinoxid) und von 210 mg Kaliumcarbonat sowie von 90 mg racemischen 1,3-Dibrombutan in 5,0 ml DMF wurden 12 Stunden bei Raumtemperatur und anschließend 10 Stunden bei 80°C intensiv gerührt. Danach wurde das Reaktionsgemisch filtriert und das erhaltene Filtrat bis zur Trockne im Vakuum eingeengt. Aus dem erhaltenen Rohprodukt wurden durch Chromatographie zwei reine Diasteromere, die jeweils der oben angegebenen Formel entsprechen, in reiner Form isoliert, (Kieselgel Merck Typ 9385, Eluent: Ethylacetat/Hexan/Methanol, 75,0:1,5:1,0).

15 Diasteromer 4A, (64 mg):
Fp. 132° - 135°C $[\alpha]_D = + 62,4^\circ$ ($c = 1,0, \text{CHCl}_3$).

Diasteromer 4B, (42 mg):
Fp. 118° - 119°C $[\alpha]_D = + 137,7^\circ$ ($c = 1,0, \text{CHCl}_3$).

20 **Beispiel 5**
Herstellung von (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(1,4-butandioxy)biphenyl-2,2'-diyl]-bis(diphenyl)-phosphin

25 Das Phosphinoxid aus Beispiel 3 (0,687 g, 1 mmol) wurde mit Xylol (18 ml) unter Argon vorgelegt, die resultierende Mischung zunächst mit Tri-(n-butyl)amin (3,5 ml, 15 mmol) und Trichlorsilan (1,5 ml, 15 mmol) versetzt und dann für 2 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Es wurde abkühlen gelassen, mit entgaster NaOH-Lösung (30%, 14 ml) kurz nachgerührt, 20 ml entgastes Wasser zugegeben und die Phasen getrennt.
30 Die wässrige Phase wurde 4 mal mit Methyl-tert.-butylether (MTBE) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen zunächst mit ges. Kochsalzlösung gewaschen und

anschließend über $MgSO_4$ getrocknet. Das organische Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und man erhielt das Produkt als farbloses Pulver.

Ausbeute: 97 % d.Th.

^{31}P -NMR (161.9 MHz, $CDCl_3$): - 13.61 ppm.

5

Beispiel 6

Herstellung von (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(1,3-propandioxy)biphenyl-2,2'-diyl]-bis(diphenyl)-phosphin

Exakt analog zu Beispiel 5 wurde das Produkt in 98 % Ausbeute erhalten.

10

^{31}P -NMR (161.9 MHz, $CDCl_3$): - 10.91 ppm.

Enantioselektive Hydrierungen von Chloracetessigsäureethylester (S1) und Acetessigsäuremethylester (S2)

15

Beispiel 7

(S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(1,3-propandioxy)biphenyl-2,2'-diyl]-bis(diphenyl)-phosphin (3,2 mg, 0,02 mol %), $[(p\text{-Cumol})RuCl]_2$ (1,5 mg, 0,01 mol-%) und 4 g S1 wurden in Ethanol (10ml) vorgelegt und die Mischung unter einem Wasserstoffdruck von 90 bar für 1 h auf 80°C erhitzt. Nach dieser Zeit wurde eine Enantiomerenreinheit des Produktes von 96,5 % ee ermittelt.

20

Beispiel 8 (zum Vergleich)

(S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-dimethoxy-biphenyl-2,2'-diyl]-bis(diphenyl)-phosphin (3,2 mg, 0,02 mol %), $[(p\text{-Cumol})RuCl]_2$ (1,5 mg, 0,01 mol-%) und 4 g S1 wurden in Ethanol (10ml) vorgelegt und die Mischung unter einem Wasserstoffdruck von 90 bar für 1 h auf 80°C erhitzt. Nach dieser Zeit wurde eine Enantiomerenreinheit des Produktes von 95,1 % ee ermittelt.

Beispiel 9

30 (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(1,4-butandioxy)biphenyl-2,2'-diyl]-bis(diphenyl)-phosphin (4,4 mg, 2 mol %), $RuCl_3$ (1,4 mg, 1 mol-%) und 75 mg S2 wurden in Methanol (1,3

ml) vorgelegt und die Mischung unter einem Wasserstoffdruck von 10 bar für 5 h auf 50°C erhitzt. Nach dieser Zeit wurde eine Enantiomerenreinheit des Produktes von 97,1 % ee ermittelt.

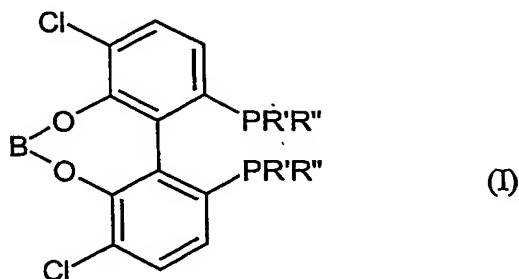
5 **Beispiel 10 (zum Vergleich)**

(S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-dimethoxy-biphenyl-2,2'-diyl]-bis(diphenyl)-phosphin (4,4 mg, 2 mol %), RuCl₃ (1,4 mg, 1 mol-%) und 75 mg S2 wurden in Methanol (1,3 ml) vorgelegt und die Mischung unter einem Wasserstoffdruck von 10 bar für 5 h auf 50°C erhitzt. Nach dieser Zeit wurde eine Enantiomerenreinheit des Produktes von 96,4 % ee ermittelt.

10

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel (I),



5

in der B für eine bivalente Gruppierung der Formel $-(CHR^1)_n-(CR^2R^3)_m-(CHR^4)_o$ steht, wobei R^1 , R^2 , R^3 und R^4 jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Alkyl, vorzugsweise für C_1-C_6 -Alkyl stehen, und n , m und o jeweils unabhängig voneinander für null oder eine ganze Zahl von 1 bis 8 stehen, wobei jedoch die Summe aus n , m und o 1 bis 8 beträgt, und in der weiterhin R' und R'' jeweils unabhängig voneinander für Aryl oder Alkyl stehen.

10

2. Verbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass in Formel (I) R^1 , R^2 , R^3 und R^4 jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, n-Butyl und n-Pentyl stehen.

15

3. Verbindungen nach mindestens einem der Ansprüche 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, dass in Formel (I) R' und R'' jeweils unabhängig voneinander, für C_3-C_8 -Alkyl oder C_5-C_{10} -Aryl stehen, das nicht, einfach oder mehrfach mit Resten substituiert ist, die ausgewählt sind aus der Gruppe Chlor, Fluor, Cyano, Phenyl, C_1-C_6 -Alkoxy und C_1-C_6 -Alkyl.

20

4. (R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(1,3-propandioxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-cyclohexyl)phosphin, (R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(1,3-propandioxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-3,5-di-tert.-butyl-4-methoxyphenyl)phosphin, (R)-

25

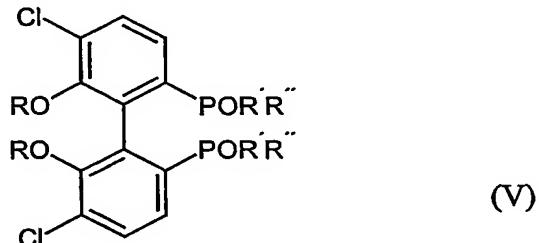
5

10

und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(1,3-propandioxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-3,5-dimethylphenyl)phosphin, (R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(1,3-propandioxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-3,5-dimethyl-4-methoxyphenyl)phosphin, (R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(1,3-propandioxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-4-fluorphenyl)phosphin sowie (R)- und (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(1,3-propandioxy)-biphenyl-2,2'-diyl]-bis-[(di-3,5-di-tert.-butylphenyl)phosphin, die stereoisomeren (S)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(1,3-butandioxy)biphenyl-2,2'-diyl]-bis(diphenyl-phosphine), die stereoisomeren (R)-[5,5'-Dichlor-6,6'-(1,3-butandioxy)biphenyl-2,2'-diyl]-bis(diphenyl-phosphine) sowie beliebige Mischungen der Enantiomeren.

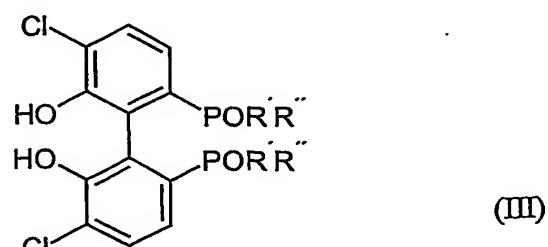
15

5. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I), dadurch gekennzeichnet, dass in einem Schritt a)
Verbindungen der Formel (V)



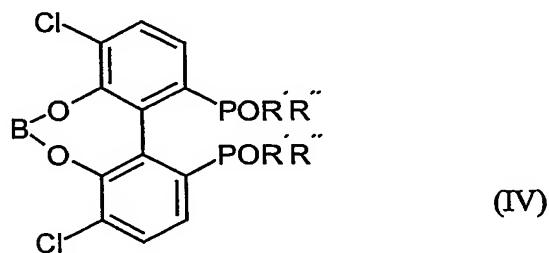
durch Etherspaltung in Verbindungen der Formel (III) überführt werden,

20



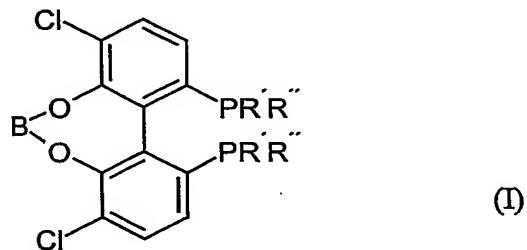
in einem Schritt b) die Verbindungen der Formel (III) durch Umsetzung mit Verbindungen der Formel (II) in Gegenwart von Base zu Verbindungen der Formel (IV) umgesetzt werden,

5



und in einem Schritt c) die Verbindungen der Formel (IV) zu Verbindungen der Formel (I) reduziert werden,

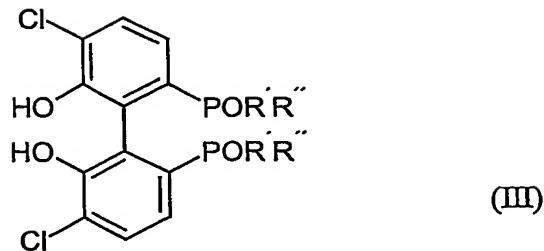
10



wobei B, R' und R'' die gleichen Bedeutungen besitzen, die unter der Formel (I) im Anspruch 1 bereits definiert worden sind und R in Formel (V) für C₁-C₆-Alkyl steht .

15

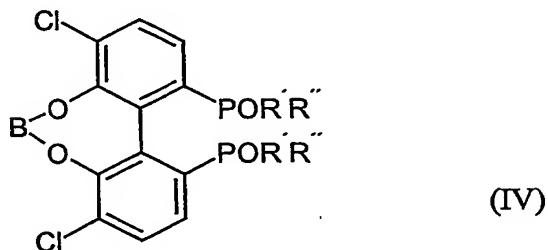
6. Verbindungen der Formel (III)



in der R' und R'' die gleichen Bedeutungen besitzen, die unter der Formel (I) im Anspruch 1 bereits definiert worden sind.

5

7. Verbindungen der Formel (IV)



10

in der B, R' und R'' die gleichen Bedeutungen besitzen, die unter der Formel (I) im Anspruch 1 bereits definiert worden sind.

15

8. Übergangsmetallkomplexe enthaltend Verbindungen nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4.

15

9. Katalysatoren enthaltend Übergangsmetallkomplexe nach Anspruch 8.

20

10. Verfahren zur übergangsmetallkatalysierten Herstellung von enantiomerenangereicherten Verbindungen, dadurch gekennzeichnet, dass als Katalysatoren solche gemäß Anspruch 9 verwendet werden.

11. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass die
bergangsmetallkatalysierte Herstellung von enantiomerenangereicherten
Verbindungen eine asymmetrische Hydrogenierung ist.

Liganden zur Anwendung in stereoselektiven Synthesen

Z u s a m m e n f a s s u n g

Die vorliegende Erfindung betrifft Biarylbisphosphine und Zwischenprodukte davon. Weiterhin umfasst der Rahmen der Erfindung aus den Biarylbisphosphinen herstellbare Katalysatoren und deren Anwendung in stereoselektiven Synthesen.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.